

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine
Biochimie clinique

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Albert E. RENOLD

CARACTERISATION DE LA REPONSE
AU GLUCOSE DES CELLULES BETA
DU PANCREAS ENDOCRINE DE LA SOURIS A PIQUANTS
(ACOMYS CAHIRINUS) :
ETUDES IN VIVO ET IN VITRO

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine —

par

Arndt GUTZEIT
—

de la

République Fédérale d'Allemagne

Thèse N° 3425

1974
—

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1975

CARACTERISATION DE LA REPONSE
AU GLUCOSE DES CELLULES BETA
DU PANCREAS ENDOCRINE DE LA SOURIS A PIQUANTS
(ACOMYS CAHIRINUS) :
ETUDES IN VIVO ET IN VITRO

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Arndt GUTZEIT

de la

République Fédérale d'Allemagne

Thèse N° 3425

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1975

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Albert Renold, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 25 novembre 1974

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3425



Je tiens à exprimer au professeur Albert E. Renold ma très vive reconnaissance : pour la chaleur de l'accueil qu'il m'a réservé à l'Institut de biochimie clinique, pour l'atmosphère de travail fortement stimulante qu'il a créée, pour les conseils et les encouragements prodigués, sans lesquels ce travail n'aurait pu être réalisé.

Je remercie également les professeurs Erol Cerasi et Werner Stauffacher, ainsi que le docteur Alexander Rabinovitch pour les critiques et les discussions pendant la planification et la réalisation des expériences présentées dans ce travail. J'exprime ma reconnaissance à Madame Savina Kalfo-poulos pour sa précieuse collaboration technique et à Monsieur Raymond Cucho pour son extraordinaire entretien des colonies d'animaux.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA FILLE

INTRODUCTION

L'importance possible des animaux développant un syndrome hyperglycémique spontané sans ou avec obésité pour la recherche dans le domaine du diabète sucré est bien documentée dans plusieurs publications (2, 3, 11, 12), notamment de cet institut (6, 21, 22, 25). Le syndrome chez l'un de ces animaux, la souris à piquants (acomys cahirinus), a été découvert et étudié à Genève (13). On a trouvé chez ce rongeur une prévalence importante d'intolérance glucidique et obésité associées à une hyperplasie et hypertrophie remarquables des îlots de Langerhans (14, 18, 19). Des observations antérieures ont en outre suggéré un dérangement de la sécrétion d'insuline chez l'acomys (24). Plus récemment, Cameron et collaborateurs ont confirmé cette hypothèse en démontrant que les réponses de l'insuline immuno-réactive (IRI) plasmatique à une injection intra-péritonéale de glucose, de théophylline, d'isoprotérénol ou d'AMP cyclique étaient moins prononcées chez l'acomys que chez la souris blanche (4, 5). Néanmoins, ces expériences étaient limitées par l'absence de veines superficielles permettant l'injection chez ce petit rongeur d'origine semi-désertique, ce qui interdisait l'analyse détaillée de la tolérance glucidique et de la dynamique précoce de la sécrétion concomittante d'insuline. Après avoir développé une technique d'injection intraveineuse adaptée (15), nous avons été à même d'approcher ce problème. La première partie de cette thèse concerne donc la description de la réactivité bêta-cellulaire de l'acomys

in vivo après l'injection intraveineuse de trois doses différentes de glucose. L'animal témoin utilisé pour ces expériences a été la souris blanche d'âge et de poids comparables.

Les observations in vivo, bien que plus rapprochées de l'état physiologique, sont limitées par des facteurs tels que le stress (anesthésie, perte de sang), la filtration hépatique de l'insuline sécrétée, l'intervention d'autres hormones, facteurs qui tous rendent plus difficile l'interprétation des résultats. Pour étudier plus directement l'effet du glucose au niveau de l'insulino-sécrétion, et donc de la cellule bêta, nous avons entrepris des expériences in vitro avec des îlots de Langerhans isolés et incubés en présence de différentes concentrations de glucose. Dans cette étude, la réactivité des îlots d'acomys a été comparée à celle d'îlots de rat. Ces résultats sont présentés dans la seconde partie de la thèse.

MATERIEL ET METHODES

Les animaux utilisés provenaient de l'élevage de l'Institut de biochimie clinique. Les acomys étaient normoglycémiques (glycémie : 152 ± 4 mg/100 ml) et leur poids variait de 28 à 44 g; les souris blanches (glycémie : 162 ± 9 mg/100 ml) pesaient entre 30 et 44 g et les rats Wistar (glycémie : 126 ± 6 mg/100 ml) avaient un poids entre 155 et 200 mg.

La tolérance glucidique a été mesurée après injection intraveineuse de 0,5, 1,5 ou 3,0 g de glucose par kg d'animal

selon la technique suivante : les animaux sont anesthésiés au Nembutal (Abbott), 50 mg/kg par voie intrapéritonéale et 25 mg/kg par voie sous-cutanée. Après incision du pli inguinal, la veine fémoroiliaque est préparée. L'injection est facilitée par l'emploi d'un microscope binoculaire (Wild M 20) et d'aiguilles spéciales d'infusion (Butterfly G 25 short, Abbott). Pour empêcher toute perte de sang, la veine est comprimée avec un tampon pendant les premières deux minutes suivant l'injection.

Les échantillons de sang ont été obtenus par ponction du plexus rétrobulbaire (23) avant, et 2, 5, 15, et 30 min. après l'injection. L'insuline immunoréactive (IRI) a été dosée par une micromodification de la méthode de Herbert et al (17) dans un volume plasmatique de 10 μ l et le glucose plasmatique selon une méthode utilisant la glucose-oxydase (1) dans un volume de 5 μ l.

Pour des expériences in vitro 150 à 300 îlots isolés de Langerhans ont été préparés selon la méthode de Lacy et al (20) utilisant un pancréas d'acomys ou deux pancréas de rat. Des groupes de 10 îlots sont distribués dans des flacons d'incubation contenant chacun 1 ml de tampon bicarbonaté Krebs-Ringer et incubés soit pendant 15 min., soit 2 heures. La concentration en glucose a été variée de 50 à 1000 mg/100 ml. Pour la comparaison de la libération d'insuline, nous avons utilisé un même nombre d'îlots de chaque espèce par flacon car leur contenu en IRI ne différerait pas significativement (299 ± 10 ng par 10 îlots d'acomys vs. 289 ± 17 ng par 10 îlots de rat). Après incubation en milieux équilibrés avec O_2/CO_2 : 93/7 (v/v), ceux-ci sont aspirés avec

une pipette Pasteur, congelés et stockés à -20°C jusqu'au dosage de l'hormone. L'IRI d'acomys a été dosée en utilisant un standard d'insuline humaine et un anticorps contre l'insuline de porc pour les études in vivo, mais un standard d'insuline de mouton et un anticorps contre l'insuline bovine pour les études in vitro. Ce sont là les conditions optimales, définies empiriquement, pour la mesure de l'insuline de cette espèce (5). En effet, dans les deux cas, la dilution d'échantillons d'insuline d'acomys suivait exactement la courbe standard. Pour la mesure d'IRI de rat et de souris, les standards utilisés ont été l'insuline de rat et de souris respectivement, l'antisérum a été obtenu par immunisation avec l'insuline de porc. Les insulines standard ont été généreusement données par le Dr J. Schlichtkrull (Novo Research Institute, Bagsvaerd, Danemark), les anticorps par le Dr P. Wright (Indianapolis, Indiana). Les composants des tampons ont été obtenus de Merck und Sohn (Darmstadt, Allemagne). Pour l'évaluation statistique, nous avons utilisé le t-test de Student.

RESULTATS

La partie supérieure de la figure 1 montre les taux de glucose plasmatique chez l'acomys (lignes continues) et chez la souris blanche (lignes interrompues) avant, et 2, 5, 15 et 30 min. après une injection intraveineuse de 0,5 g (à gauche), 1,5 g (au centre) et 3,0 g (à droite) de glucose par kg d'animal. La tolérance glucidique, exprimée par les coefficients d'utilisation

(K_G = % par min.) est significativement ($p < 0,001$) moindre chez l'acomys que chez la souris blanche et ceci pour les 3 doses de glucose injectées: Après l'application de 0,5 g de glucose par kg, le coefficient est $1,13 \pm 0,35$ pour l'acomys et $2,41 \pm 0,24$ pour la souris blanche, après 1,5 g on trouve des valeurs de $1,98 \pm 0,22$ et de $3,08 \pm 0,25$, et après 3,0 g de glucose par kg de $2,19 \pm 0,32$ et de $3,44 \pm 0,27$ % par min, respectivement.

La partie inférieure de la même figure indique les taux d'insuline plasmatique correspondants. Pour chaque quantité de glucose injectée, l'insulino-sécrétion provoquée chez l'acomys est inférieure à celle de la souris blanche, du moins pendant la phase précoce de la réponse au glucose. Cette différence est documentée plus complètement dans le tableau I. Ici, nous trouvons les valeurs de glucose et d'insuline plasmatiques intégrées pour les 30 min. de chaque surcharge (obtenues par la mesure des surfaces limitées par les courbes correspondantes, après soustraction des valeurs basales). Après 1,5 g par kg l'insulino-sécrétion de l'acomys est inférieure, après 0,5 et 3,0 g par kg elle est semblable à celle de la souris blanche, et ceci malgré des taux de glucose supérieurs pour l'acomys d'environ 50 %. Notons que la souris blanche présente une réponse maximale en insuline déjà après la dose intermédiaire de glucose. Par contre l'acomys augmente son insulino-sécrétion après chaque augmentation de la dose de glucose, ^{n'}atteignant sa réponse maximale qu'après stimulation avec 3,0 g de glucose par kg. De surcroît, la réponse insulinique doit être mise en relation avec le degré de la stimulation qui la provoque. Il est évident du tableau I

que malgré une insulino-sécrétion maximale identique après 3,0 g de glucose par kg pour les deux espèces, la réactivité bêta-cellulaire de l'acomys paraît inférieure à celle de la souris blanche. Cette diminution de la réactivité trouve son expression quantitative dans l'index insulinogénique, index régulièrement plus faible pour l'acomys que pour la souris blanche, quelle que soit la dose de glucose utilisée. Ceci suggère que la cellule bêta de l'acomys est moins sensible au glucose que ne l'est celle de la souris blanche.

Pour mieux comparer la sensibilité au glucose des cellules bêta des deux espèces de rongeur, nous avons défini les relations de la concentration du glucose plasmatique avec l'insulino-sécrétion. La figure 2 illustre ces relations en représentant le taux d'insuline et de glucose plasmatiques correspondant mesuré 2, 5, 15 et 30 min. après chacune des trois doses de glucose. Pendant la phase initiale (voir les courbes de 2 et de 5 min.) et par comparaison avec la souris blanche, l'acomys libère une quantité nettement moindre d'insuline, quel que soit le taux de glucose qui est atteint, alors que pendant la phase tardive de la sécrétion (voir les courbes de 15 et de 30 min.), il y a bien un décalage des courbes d'acomys vers la droite, mais le maximum atteint est le même pour les deux espèces. En termes cinétiques nous pouvons donc suggérer une vélocité maximale (V_{max}) diminuée pendant la phase initiale, mais plutôt une affinité moindre pour le glucose pendant la phase tardive de la sécrétion insulinique de l'acomys.

Il était intéressant de comparer ces courbes caractérisant les relations entre le glucose et l'insuline plasmatiques in vivo avec celles obtenues lors d'expériences in vitro, ce que nous avons exécuté en comparant cette même libération d'insuline par des îlots isolés de rat et d'acomys. Les îlots ont été incubés soit pendant 15 min. (correspondant essentiellement à la phase initiale), soit pendant 2 heures (la phase tardive). La figure 3 démontre la relation entre la concentration de glucose et l'insulino-sécrétion obtenue pour les incubations de 15 min. La première concentration dépassant le seuil de stimulation se situe à 200 mg/100 ml pour les îlots d'acomys, mais déjà à 150 mg/100 ml pour les îlots de rat. Par contre, la concentration provoquant une stimulation maximale est la même pour les îlots des deux rongeurs, soit 300 mg/100 ml. En effet, la valeur obtenue à la concentration de 500 mg/100 ml pour les îlots de rat ne diffère pas significativement des valeurs obtenues avec 300 ou 1000 mg/100 ml. Néanmoins, il est important de noter que le plateau de sécrétion chez les îlots d'acomys est nettement inférieur à celui des îlots de rat. La concentration de glucose provoquant une stimulation mi-maximale est également identique pour les îlots des deux espèces (environ 180 mg/100 ml). Donc, pour les incubations de courte durée (15 min.), les différences entre îlots d'acomys et de rat peuvent se résumer ainsi : un seuil de stimulation par le glucose légèrement élevé pour l'acomys, également des taux moindres de libération d'insuline pour toutes les concentrations stimulatrices de glucose.

La figure 4 représente la relation entre la concentration de glucose et son effet sur la libération de l'insuline obtenue

pour les incubations de longue durée (2 heures). De nouveau, le seuil de stimulation par le glucose est élevé chez l'acomys (150 mg/100 ml) en comparaison de celui du rat (100 mg/100 ml). Mais contrairement aux incubations de 15 min., nous observons après 2 heures d'incubation une réponse maximale semblable pour les îlots des deux espèces. Néanmoins, la stimulation maximale des îlots d'acomys n'est atteinte qu'à une concentration de glucose de 500 mg/100 ml, alors que 300 mg/100 ml suffisent pour les îlots ^{de rat.} De même, la réponse mi-maximale se place à 220 mg de glucose/100 ml environ chez l'acomys et vers 170 mg/100 ml chez le rat. Donc, après des incubations de deux heures, nous notons un décalage de la courbe de l'acomys vers la droite, ce qui suggère une sensibilité diminuée au glucose de leurs îlots.

DISCUSSION

Nous discuterons d'abord la validité, les avantages et les désavantages des techniques employées; ensuite les résultats obtenus et les conclusions que l'on peut en tirer.

Par rapport à toute autre forme d'application, l'injection intraveineuse présente l'avantage de stimuler in vivo le système bêta-cellulaire de façon abrupte et immédiate, permettant ainsi d'étudier en détail les propriétés cinétiques de l'insulino-sécrétion et la tolérance glucidique chez l'acomys cahirinus. La technique que nous avons employée pour obtenir des échantillons de

sang en série (23) nous a donné la possibilité de suivre de près la réaction déclenchée par le stimulant, et ceci malgré la très petite taille de nos sujets. Les ~~dé~~avantages de ces techniques résident par contre dans le fait qu'elles exigent une anesthésie de l'animal et une petite intervention chirurgicale. De plus, il faut tenir compte de ce que l'animal perd environ 15 à 20 % de son volume sanguin total au cours des 30 min. de l'expérience. Ces facteurs de stress ont pour effet que l'animal ne se trouve plus dans son état physiologique normal. Néanmoins, le sujet expérimental et son contrôle sont soumis aux mêmes manoeuvres et nous nous bornons à présenter ici le défaut de la sécrétion en insuline chez l'acomys par comparaison à la sécrétion qu'on observe chez la souris blanche soumise à la même situation expérimentale, sans prétendre avoir résolu le problème général de la validité de ces observations.

Les études in vitro, elles, permettent d'éliminer certains des facteurs de variation in vivo, tels que les facteurs de stress précités et les variations du glucose sanguin en cours d'expérience et la filtration hépatique d'insuline, pour ne mentionner que quelques exemples. Le milieu d'incubation a une composition connue, en particulier une concentration de glucose qui ne varie pas en cours d'expérience. L'insuline, sécrétée directement dans le milieu d'incubation, ne subit pas de dégradation importante, puisque la destruction d'insuline radioactive dans notre système est restée inférieure à 1 pour-cent pour deux heures d'incubation. In vitro, mieux qu'in vivo, il est donc possible de standardiser les conditions expérimentales et d'observer les

relations quantitatives qui existent entre le glucose, stimulateur de sécrétion, et l'insuline, le produit sécrété.

Les résultats de nos expériences in vivo confirment les observations de Cameron et al (5) qui avaient conclu à une insulino-sécrétion défectueuse chez l'acomys relative à celle de la souris blanche. Ces résultats contribuent à notre compréhension du syndrome de l'acomys en démontrant une sensibilité diminuée au glucose de l'appareil bêta-cellulaire. Cette sensibilité diminuée s'exprime à la fois par une quantité moindre d'insuline sécrétée pendant la phase initiale, quel que soit le taux de glucose atteint, et par une sécrétion comparable à celle de la souris blanche pendant la phase tardive, mais à condition d'être en présence d'une glycémie plus élevée. Pour la phase initiale il s'agit donc d'une capacité diminuée, pour la phase tardive seulement d'une sensibilité diminuée.

Les résultats in vitro permettent d'affirmer que l'insulino-sécrétion diminuée observée in vivo chez l'acomys n'est pas le résultat d'une modification du métabolisme de l'hormone, ni des conditions particulières des expériences in vivo, mais est réellement une caractéristique des îlots de cet animal. En effet, les résultats in vitro confirment les observations in vivo. Nous notons de nouveau pour l'acomys, une capacité maximale diminuée, quelle que soit la concentration de glucose pendant la phase initiale (figure 3), mais seulement une sensibilité diminuée au glucose pendant la phase tardive (figure 4), la courbe dose/effet de l'acomys étant décalée vers la droite de celle du rat. Pendant la phase initiale, l'élévation du seuil de stimulation suggère l'existence d'une sensibilité diminuée en plus de la capacité diminuée (figure 3).

Il peut paraître étonnant de trouver, après 2 heures d'incubation, une réponse maximale semblable pour les îlots d'acomys et ceux de rat, alors que ceci n'est pas vrai pour la phase initiale. Des observations faites chez l'homme suggèrent que le glucose est capable d'augmenter sa propre action sur la sécrétion d'insuline en fonction du temps écoulé (10) et sont peut-être à même de fournir une explication. En effet, la réponse maximale des îlots d'acomys étant augmentée lorsque l'incubation est prolongée de 15 min. à 2 heures, il est permis de proposer que l'îlot d'acomys resterait capable de reconnaître l'effet potentiateur du glucose en fonction du temps écoulé. Par ailleurs, nous savons que les îlots d'acomys sont capables de reconnaître l'action d'autres stimulants de la sécrétion insulinaire tels que la théophylline, l'AMP cyclique, l'arginine ou la cytochalasine B (16). Tout ceci indique que le défaut de l'appareil bêta-cellulaire pourrait être limité à une "reconnaissance" défectueuse du glucose comme signal déclenchant la sécrétion, alors même que les mécanismes responsables de la modification de cette sécrétion par d'autres substances et par le glucose lui-même (mais en fonction du temps écoulé) pourraient fonctionner normalement. La nature même de ce défaut reste à définir.

Pour terminer, et sans oublier les différences évidentes entre espèces, il nous semble désirable d'envisager les parallèles qui pourraient exister entre les résultats obtenus chez l'acomys et l'information que nous possédons quant à la réponse insulinaire de l'homme normal et à différents stades de développement du diabète sucré. Ces considérations n'ont pas pour but de révéler le ou un

mécanisme de la pathogénèse du syndrome diabétique, mais simplement d'analyser comparativement les relations entre stimulation et réponse insulinique de différentes espèces et, chez l'homme seulement, des sujets normaux et diabétiques. Alors que la réponse insulinique du glucose de l'homme normal est comparable à celle du rat ou de la souris blanche, la réponse plus lente et moins sensible observée chez l'acomys n'est observée, chez l'homme, qu'en présence de diabète de type adulte, déclaré ou latent (7). Il est également vrai qu'une réponse diminuée est souvent observée chez des sujets humains, dont certaines caractéristiques, génétiques par exemple, permettent de prévoir le développement d'un diabète clinique avec une assez grande probabilité (9). Dans ces conditions on observe, chez l'homme, une diminution de la sensibilité des cellules bêta au glucose (8). L'acomys présentant normalement ces mêmes caractéristiques de la réponse insulinique, elle devrait donc nous permettre d'en étudier le mécanisme détaillé qui, une fois résolu, pourrait peut-être nous éclairer quant à l'une des possibilités de ce type de réponse chez l'homme diabétique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bergmeyer, H.U., Bernt, E. : dans "Methoden der enzymatischen Analyse", Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse, pp. 1172-79 (1970).
2. Bray, G.A., York, D.A. : *Physiological Reviews* 51, 598-646 (1971).
3. Brunk, R. : dans "Heffter-Heubner Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Band. XXXII (E. Dörzbach, édit.), pp. 203-273, Springer Verlag, Heidelberg (1971).
4. Cameron, D.P., Amherdt, M., Orci, L., de Peyer, R., Stauffacher, W. : *Acta Diabet. Lat.* 9 (Suppl. 1), 89-140 (1972).
5. Cameron, D.P., Stauffacher, W., Orci, L., Amherdt, M., Renold, A.E. : *Diabetes* 21, 1060-71 (1972).
6. Cameron, D.P., Stauffacher, W., Renold, A.E. : Chapt. 39 de "Handbuch of Physiology, Section 7 : Endocrinology (Steiner et Freinkel, édits), volume 1, 611-25 (1972).
7. Cerasi, E., Luft, R. : *Acta Endocrin. (Kbh)* 55, 278-304 (1967).
8. Cerasi, E., Luft, R., Efendic, S. : *Diabetes* 21, 224-34 (1972).
9. Cerasi, E., Luft, R. : *Horm. Metab. Res.* (sous presse).
10. Cerasi, E. : *J. Clin. Invest.* (soumis pour publication).
11. Gärtner, K. : dans "Handbuch des Diabetes Mellitus", Band I, pp. 771-795 (1968).
12. Gepts, W., Toussaint, D. : *Diabetologia* 3, 249-65 (1967).
13. Gonet, A.E., Mougin, J., Renold, A.E. : *Acta Endocrin. Suppl.* 100, 135 (1965).
14. Gonet, A.E., Stauffacher, W., Pictet, R., Mougin, J., Renold, A.E. : *Diabetologia* 1, 162-71 (1965).
15. Gutzeit, A., Rabinovitch, A., Studer, P.P., Trueheart, P.A., Cerasi, E., Renold, A.E. : *Diabetologia* (sous presse).

16. Gutzeit, A., Rabinovitch, A., Karakash, C., Stauffacher, W., Cerasi, E., Renold, A.E. : Diabetologia (sous presse).
17. Herbert, V., Lau, K.S., Gottlieb, C.W., Bleicher, S.J. : J. Endocr. Metabol. 25, 1375-84 (1965).
18. Junod, A., Orci, L., Renold, A.E. : Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, pp. 31-39, Flammarion, Paris (1968).
19. Junod, A., Letarte, J., Lambert, A.E., Stauffacher, W. : Horm. Metab. Res. 1, 45-52 (1969).
20. Lacy, P.E., Young, D.A., Fink, C.J. : Endocrinology 83, 1155-61 (1968).
21. Renold, A.E. : Adv. in Metab. Disorders, Vol. 3, 49-84, New York (1968).
22. Renold, A.E., Burr, I.M. : Calif. Med. 112, 23-34 (1970).
23. Riley, V. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104, 751-54 (1961).
24. Stauffacher, W., Orci, L., Amherdt, M., Burr, I.M., Balant, L., Froesch, E.R., Renold, A.E. : Diabetologia 6, 330-42 (1970).
25. Stauffacher, W., Orci, L., Cameron, D.P., Burr, I.M., Renold, A.E. : Rec. Progr. Horm. Res. 27, 41-95 (1971).

LEGENDES DES FIGURES

- Fig. 1. Taux de glucose et d'insuline plasmatiques chez des souris blanches (lignes interrompues) et des acomys (lignes continues) après injection intraveineuse de 0,5 g (à gauche), 1,5 g (au centre) et 3,0 g (à droite) de glucose par kg d'animal.
- Fig. 2. Relation entre la concentration de glucose plasmatique et son effet sur la libération de l'insuline, 2, 5, 15 et 30 min. après l'injection intraveineuse de 0,5, 1,5 et 3,0 g de glucose par kg chez des souris blanches et des acomys.
- Fig. 3. Relation entre la concentration de glucose et son effet sur la libération de l'insuline par des îlots isolés de rat (ligne interrompue) et d'acomys (ligne continue) incubés pendant 15 min.
- Fig. 4. Relation entre la concentration de glucose et son effet sur la libération de l'insuline par des îlots isolés de rat (ligne interrompue) et d'acomys (ligne continue) incubés pendant 2 heures.

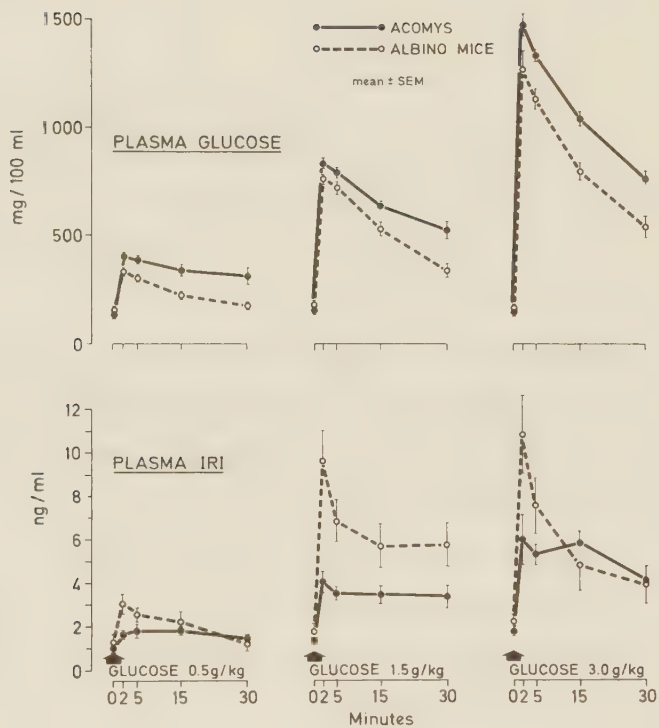


Figure 1

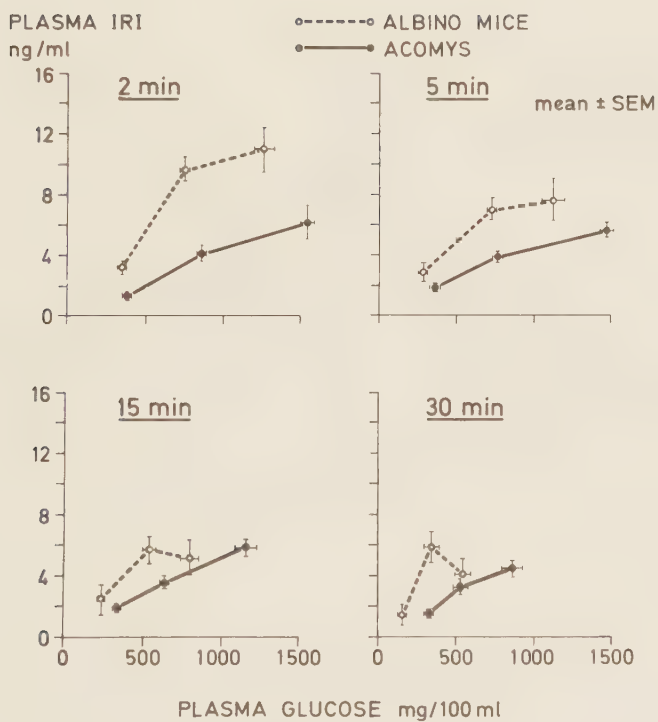


Figure 2

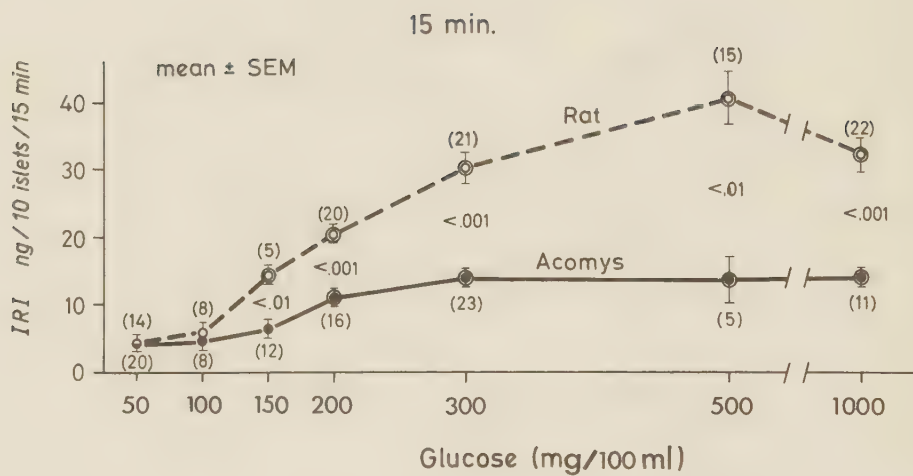


Figure 3

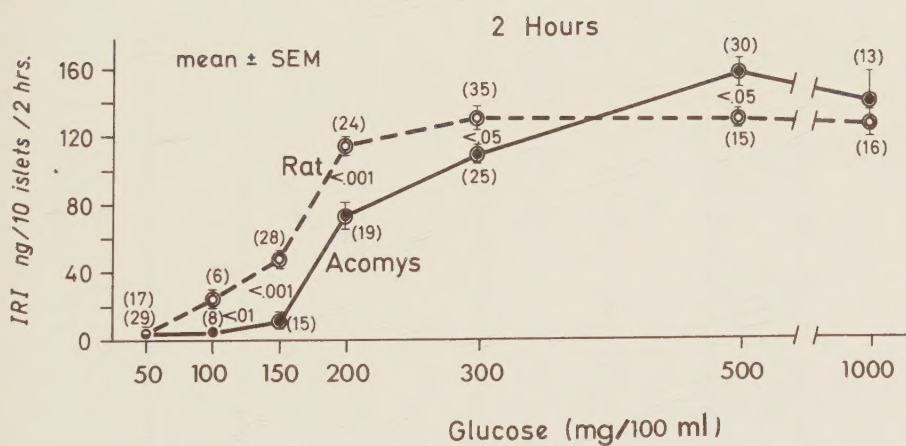


Figure 4

Tableau I : Intégration des augmentations de taux de glucose et d'insuline plasmatiques et index insulino-géniques chez des souris blanches et des acomys après injection intraveineuse de 0,5, 1,5, ou 3,0 g de glucose par kg d'animal.

souris blanche				<u>acomys</u>		
Dose de glucose g par kg	0,5	1,5	3,0	0,5	1,5	3,0
A = Surface limitée par la courbe de glucose (mg. min/100 ml)	25,3 ± 2,9	105,5 ± 7,6	198,0 ± 11,9	61,8 ± 6,8	145,4 ± 7,4	304,3 ± 16,8
B = Surface limitée par la courbe d'IRI (ng. min/ml)	2,5 ± 1,4	13,2 ± 2,3	10,2 ± 2,7	1,9 ± 0,6	6,1 ± 1,2	10,3 ± 1,3
$\frac{B}{A}$ = Index insulino- génique (10 ⁻³)	98	125	51	30	42	34

